

POVZETEK

Po odkritju citostatičnih lastnosti cisplatina v poznih 60-ih letih prejšnjega stoletja je svoj razcvet doživelo mlado, interdisciplinarno področje bioanorganske medicinske kemije. Kemoterapevtiki na osnovi platine so še vedno najpogosteje uporabljena protirakava zdravila, zaradi njihovih številnih pomanjkljivosti pa so se raziskave razširile tudi na področje koordinacijskih spojin drugih kovin (galij, železo, baker, titan, paladij, zlato, rutenij in druge). Med naštetimi so ravno rutenijeve koordinacijske spojine med najobetavnějšími alternativami, ki so že v različnih fazah kliničnih testiranj ali pa na dobri poti da jih tja sprejmejo (KP1019, RAPTA, TLD-1433). Področja možne uporabe rutenijevih koordinacijskih spojin pa niso omejena le na njihovo biološko aktivnost, temveč so tovrstne spojine znane tudi kot vsestranski katalizatorji v organski kemiji (Grubbsovi katalizatorji) ter tudi potencialna barvila v t. i. Grätzlovih sončnih celicah, kjer so rutenijeve polipiridinske spojine zadolžene za absorpcijo sončne svetlobe.

Cilj raziskovanja v okviru doktorskega študija je bil sintetizirati različne tipe rutenijevih koordinacijskih spojin z *N,N*-, *N,O*- ter *N,N,N*-donorskimi ligandi – organorutenijeve(II) koordinacijske spojine, rutenijeve(II) koordinacijske spojine s tritiaciklononom, polipiridinske rutenijeve(II) spojine ter rutenijeve koordinacijske spojine s troveznim dušikovim ligandom ter raziskati njihove fizikalno-kemijske in osnovne biokemijske lastnosti. Vse nove spojine sem okarakterizirala z različnimi spektroskopskimi in analiznimi metodami kot so infrardeča, UV-Vis spektroskopija, HRMS spektrometrija, Elementna analiza CHN ter jedrska magnetna resonanca. S pomočjo rentgenske difrakcije na monokristalu sem tudi določila kristalne strukture novih spojin ter z ¹H NMR spektroskopijo raziskala stabilnost spojin v vodni raztopini kot tudi DMSO-ju, kar je bilo pomembno za nadaljnja biokemijska testiranja. V sodelovanju slovenskimi in tujimi raziskovalnimi skupinami smo preučevali možne interakcije nekaterih sintetiziranih spojin z različnimi encimi (aldo-keto reduktaze – AKR1C1–C3, ter lipoksigenaze – 15-LOX-1). Rezultati so pokazali, da nekatere rutenijeve koordinacijske spojine inhibirajo delovanje AKR1C izoencimov kot tudi encima 15-LOX-1. Ugotovili smo, da pride v večini primerov do nekompetitivne inhibicije, torej do vezave inhibitorja na kompleks substrat-encim.

Ključne besede: sinteza, rutenijeve koordinacijske spojine, kristalne strukture, inhibicija encimov, AKR1C izoencimi, 15-lipoksigenaza-1